

0 - 787219

На правах рукописи



ПАВЕЛЬЕВ РОМАН СЕРГЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ В-ГИДРОКСИ (АЦЕТОКСИ) СУЛЬФИДОВ И СУЛЬФОНОВ НА
ОСНОВЕ 3,5,8-ТРИОКСАБИЦИКЛО[5.1.0]ОКТАНОВ**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

КАЗАНЬ – 2011

**Работа выполнена в ГОУ ВПО
«Казанский государственный медицинский университет»**

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Никитина Лилия Евгеньевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, старший научный
сотрудник Черезова Елена Николаевна

доктор химических наук
Низамов Ильяс Саидович

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

Защита состоится 19 апреля 2011 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного
совета Д 212.080.07 при ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический
университет» по адресу: 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Казанский
государственный технологический университет»

Электронный вариант автореферата размещен на сайте ГОУ ВПО «Казанский
государственный технологический университет». Режим доступа <http://www.kstu.ru>

Автореферат разослан 19 марта 2011 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000675875

Ученый секретарь диссертационного совета

Нугуманова Г.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Эпоксиды играют значительную роль в тонком органическом синтезе и промышленном производстве. Тиолиз эпоксидов является удобным подходом к синтезу β -гидроксисульфидов, которые служат базовыми объектами для получения алиловых спиртов, циклических сульфидов, тиокетонов, а также соединений, представляющих биологический и фармацевтический интерес. Хорошо разработанными являются подходы к раскрытию эпоксидного цикла тиолами с использованием тиолятов в основных условиях, ониевых солей и т.д. В первом случае имеют место высокие выходы продуктов в безводных условиях, второй подход включает широкий набор промотирующих реагентов. Традиционно реакции нуклеофильного раскрытия эпоксидов тиолами проводят в присутствии оснований Брэнстеда или кислот Льюиса, а также с использованием гетерогенных катализаторов. Однако, подбор оптимальных условий проведения реакций раскрытия эпоксидного кольца и в настоящее время остается актуальной проблемой. Особый интерес в плане синтетических возможностей представляют собой соединения, содержащие наряду с эпоксидным циклом ацетальный фрагмент, в частности, 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октаны. Вместе с тем, в литературе сведения о реакциях нуклеофильного раскрытия с участием подобных соединений очень немногочисленны и в основном касаются реакций аминотриза. Данные по тиолизу этого класса соединений ограничены изучением реакции 4,4-диметил-3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана с тиофенолом. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что исследование реакций тиолиза эпоксиацеталей является актуальным.

Цель работы: Разработка методов синтеза гидроксисульфидов на основе моно- и диметилсодержащих 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов. Исследование процесса изомеризации полученных продуктов. Изучение зависимости структура – биологическая активность в ряду полученных диоксепанов, диоксанов и диоксоланов.

Научная новизна работы:

Синтезирована серия новых соединений на основе 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов.

Разработаны новые методы тиолиза эпоксиацеталей серосодержащими нуклеофилами.

Установлены основные закономерности изомеризационных процессов в ряду соответствующих диоксепанов – диоксанов – диоксоланов, полученных на основе 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов.

Впервые изучены антимикотические свойства соединений этого ряда.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза серии пяти-, шести- и семичленных циклических ацеталей. Некоторые из полученных соединений проявили умеренную антимикотическую активность. На основе полученных данных установлены некоторые закономерности влияния структуры ацеталей на их биологическую активность.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез изомерных гидроксисульфидов и их производных на основе 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов;
- особенности реакций изомеризации полученных гидроксисульфидов;
- антимикотические свойства серии изомерных циклических ацеталей.

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались на: XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине»

Автор выражает благодарность научному консультанту–д.х.н., проф. Климовицкому Е.Н.

(Казань, 2008 г.); II региональной научно-практической конференции «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений» (Казань, 2009 г.); XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009 г.); IX Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2009 г.); VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010 г.); 24-м Международном симпозиуме по органической химии серы (ISOCS-24) (Флоренция, 2010 г.); Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» (Казань, 2010 г.).

Публикации. Основные результаты работы изложены в 1 статье, опубликованной в журнале, рекомендованном ВАК, и тезисах 7 докладов на конференциях различных уровней (региональных, всероссийских, международных).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 142 странице, включает 5 таблиц, 27 рисунков и 48 схем. Работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы из 125 наименований.

В обзоре литературы, приведенном в первой главе, представлены данные по реакциям получения и раскрытия эпоксидного цикла, реакциям тиолиза оксиранов с использованием различных катализаторов, а также химии эпоксиацеталей и ацеталей бутан-1,2,4-триола. Вторая глава, представляющая собой обсуждение результатов собственных исследований, посвящена синтезу гидроксисульфидов 1,3-диоксепанового ряда, изучению особенностей реакций их изомеризации, квантово-химическим расчетам энергий образования возможных изомеров, а также анализу результатов биологических испытаний. Третья глава содержит описание экспериментальной части работы.

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей и органической химии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» и в отделе стереохимии Химического института им. А.М.Бутлерова ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в рамках совместных научных исследований.

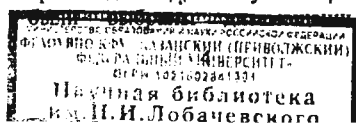
Автор выражает признательность научному руководителю д.х.н., профессору Никитиной Л.Е. и научному консультанту д.х.н., профессору [Климовицкому Е.Н.] за всестороннюю помощь, понимание и поддержку в работе; м.н.с. Гневашеву С.Г. за помощь в интерпретации спектров ЯМР полученных соединений; с.н.с. Гнездилову О.И. за измерение спектров ЯМР; к.х.н. Мусину Р.З. за измерение масс-спектров; к.х.н. Добрынину А.Б. и к.х.н. Лодочниковой О.А. за выполнение РСА; д.х.н., профессору Чмутовой Г.А. за проведение квантово-химических расчетов; Глушко Н.И., к.б.н. Лисовской С.А. за исследование антимикотической активности полученных соединений и всем сотрудникам отдела стереохимии за помощь и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Тиолиз дизамещенных при атоме углерода C^4 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов тиофенолом

1.1 Реакция 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] с тиофенолом и химическая модификация полученного β -гидроксисульфида

На первом этапе исследования нами были получены β -гидроксисульфиды диоксепанового ряда и их производные. Для получения β -гидроксисульфидов в качестве исходных соединений



триоксабицикло[5.1.0]октаны ($R, R' = -(CH_2)_5-$ и $R = CH_3$) (схема 1). Исходные эпоксиды были синтезированы с использованием оксона в качестве окисляющего агента. Тиолиз оксирана (3) в присутствии NaOH в метаноле завершается образованием 1,3- диоксепана (5) с выходом 74% (схема 2).

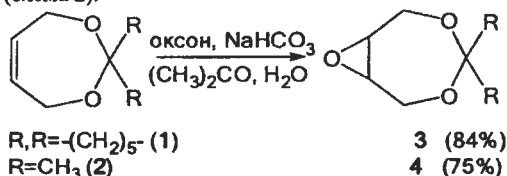


Схема 1

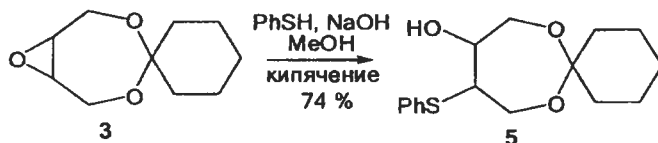
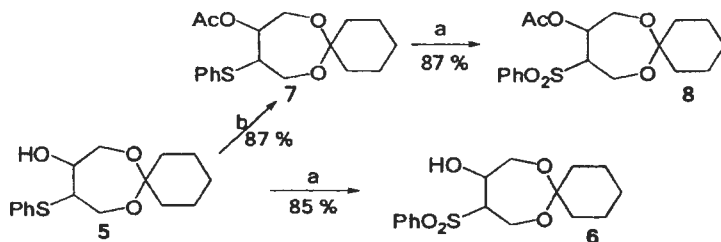


Схема 2

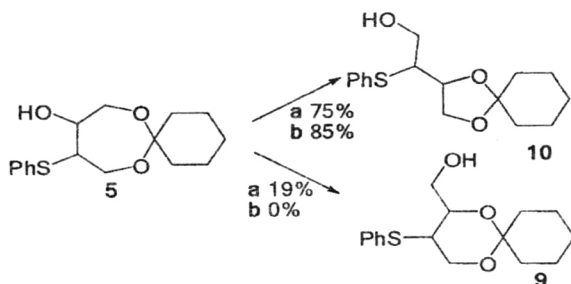
С целью получения кристаллического производного соединение (5) было ацилировано по гидроксильной группе и окислено до сульфона (схема 3). Вывод об ориентации функциональных групп в исходном соединении (5) был сделан на основании данных РСА ацетоксисульфона (8), в соответствии с которыми тиофенильная и гидроксильная группы расположены псевдоэкваториально, т.е. в *транс*-положении по отношению друг к другу (рисунок 1).

Современные методы органического синтеза все чаще включают в себя элементы, так называемой, «Green chemistry», основной задачей которой является разработка экологически чистых подходов к синтетическим процессам. В рамках данного направления проведен тиолиз эпоксида (3) без растворителя в присутствии поташа, а также в воде в присутствии DABCO (1,4-дизабицикло[2.2.2]октана). Общеизвестно, что с повышением температуры степень диссоциации воды увеличивается, чем, по-видимому, обусловлен тот факт, что при тиолизе эпоксикетала (3) в горячей воде помимо диоксепана (5) были выделены диоксан (9) и диоксолан (10) – продукты его изомеризации (схема 4). Следует отметить, что подобные изомеризационные процессы достаточно хорошо изучены для ацеталей на основе глицерина, тогда как по ацеталям, подобным описанным в данной работе, имеются лишь отдельные сведения.



a - Оксон, $NaHCO_3$, $(CH_3)_2CO$, H_2O ; b - $(CH_3CO)_2O$, Et_3N , DMAP

Схема 3



a - PhSH, DABCO, H₂O, t°C; b - p-TSA, CHCl₃

Схема 4

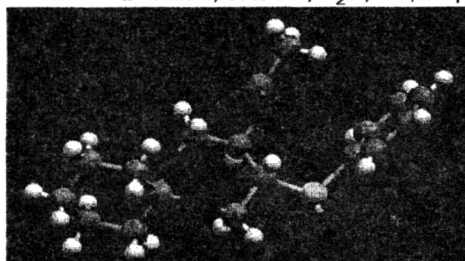


Рисунок 1. Структура соединения (8) по данным PCA.

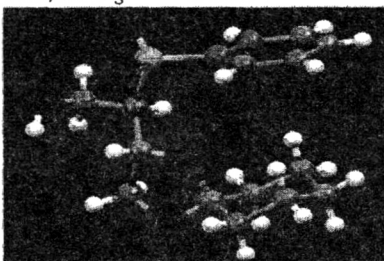
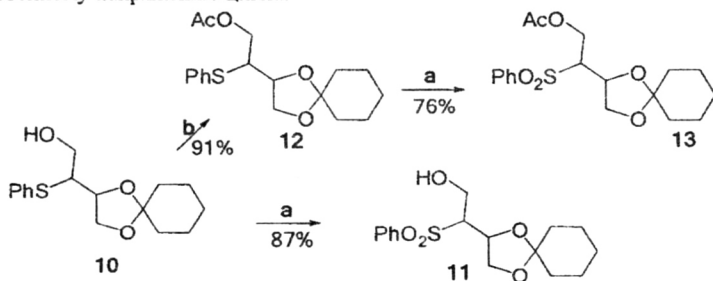


Рисунок 2. Структура соединения (10) по данным PCA.

По аналогии с кеталем (5) были синтезированы изомерные пятичленные β-гидрокси (ацетокси) сульфоны (11) и (13), а также β-ацетоксисульфид (12) (схема 5). Структура диоксолана (10) подтверждена методом PCA его производного – β-гидроксисульфона (11) (рисунок 2). Наличие в спектре ЯМР ¹³C сигналов ацетальных и бутановых атомов углерода в области ~100 и 50-77 м.д., соответственно, дает основание заключить, что соединение (9) принадлежит к классу циклических ацеталей. К тому же, при стоянии в ампуле с дейтерохлороформом при комнатной температуре в течение двух недель кеталь (9) полностью переходит в кеталь (10). Последний факт также не может не служить доказательством циклической ацетальной, а именно, 1,3-диоксановой структуры (9), наличие аксиального заместителя у ацетального атома которой, приводит к существенному напряжению цикла.



a - Оксон, NaHCO₃, (CH₃)₂CO, H₂O;
b - (CH₃CO)₂O, Et₃N, DMAP

Схема 5

Механизм изомеризации соединения (5) в хлороформе в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, по-видимому, аналогичен описанному в литературе для подобных соединений (схема 6).

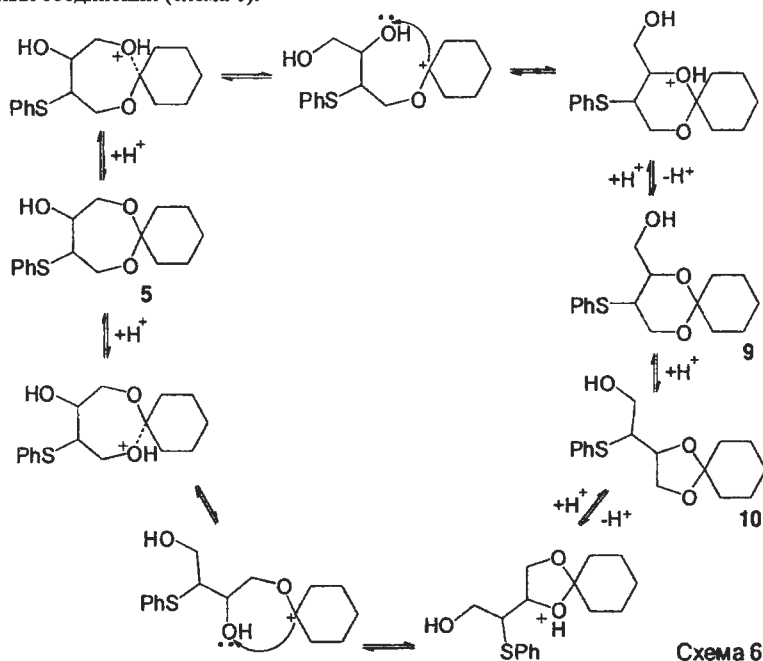


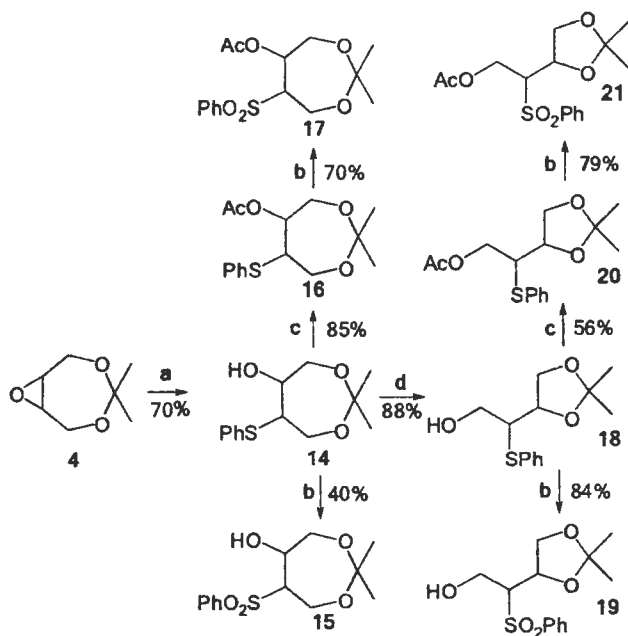
Схема 6

Тиолиз эпосикеталей формирует, по существу, скрытые трехатомные спирты – фенилтио-замещенные бутан-1,2,4-триолы. Использование изомеризации соединения (5) в кислой среде приводит к пятичленному циклическому кеталю (10), причем соотношение в условиях термодинамического равновесия семи- и пятичленных изомеров (5) и (10) в хлороформе при комнатной температуре составляет 12:88% ($\pm 2\%$) (в соответствии с данными ЯМР ^1H реакционных смесей). Термодинамическое уравнивание β -гидроксисульфонов (6) и (11) в тех же условиях приводит к похожему соотношению изомеров 18:82% ($\pm 2\%$). В случае β -гидроксисульфонов доля семичленного изомера незначительно возрастает. Диоксан (9) в процессе изомеризации в кипящем хлороформе образуется лишь в следовых количествах и выделить его не удастся.

1.2 Тиолиз 4,4-диметил-3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана тиофенолом

Следующим этапом работы являлось осуществление серии реакций тиолиза эпоксида (4), имеющего в своем составе *гем*-диметильный фрагмент.

Раскрытие эпоксида (4) тиофенолом в присутствии поташа с последующей изомеризацией продукта в хлороформе и функционализацией полученных кеталей (схема 7) проводили аналогично описанным выше соединениям спиранового ряда.



a - PhSH, K_2CO_3 , $t^\circ C$; b - оксон, $(CH_3)_2CO$, $NaHCO_3$, H_2O ; c - $(CH_3CO)_2O$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; d - p-TSA, $CHCl_3$

Схема 7

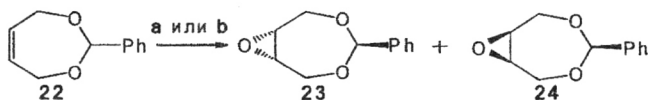
Учитывая похожие свойства продуктов изомеризации (10) и (18), а также близкие параметры спектров ЯМР, можно сделать вывод, что сульфид (18) также является пятичленным циклом. Соотношение изомерных сульфидов (14) и (18) в условиях термодинамического равновесия при комнатной температуре, так же как и в случае спирановых соединений, составляет приблизительно 10:90 % (± 2 %) в пользу диоксолана (18). Соответствующий 1,3-диоксан в данных условиях не образуется. Стоит подчеркнуть, что выходы реакций в случае диметильных кеталей, в целом, несколько ниже таковых для циклогексильных кеталей. По-видимому, это связано с тем, что ацетонид более склонен к реакции гидролиза.

2. Тиолиз монозамещенных 3,5,8-триоксабicyclo[5.1.0]октанов тиофенолом

2.1 Получение изомерных 4-фенил-3,5,8-триоксабicyclo[5.1.0]октанов и их реакция с тиофенолом

С целью сравнения реакций тиолиза ди- и монозамещенных при ацетальном атоме углерода 3,5,8-триоксабicyclo[5.1.0]октанов нами были изучены реакции стереоизомерных 4-фенил-замещенных производных 3,5,8-триоксабicyclo[5.1.0]октана (23) и (24) с тиофенолом (схема 8). Выбор данных соединений обуславливался известной легкостью процесса изомеризации продуктов их раскрытия и возможностью изучения влияния пространственной структуры молекул на проявляемые ими свойства, в том числе биологические.

Ацеталь (22) был получен конденсацией цис-бут-2-ен-1,4-диола с бензальдегидом.



а - m-CPBA, CH_2Cl_2 , кипячение, 97%;
 б - оксон, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, NaHCO_3 , H_2O , r.t. 89%

Схема 8

Окисление ацеталей (22) проводили двумя методами: с использованием м-хлорпербензойной кислоты (способ а, схема 8) и оксона

(способ б). Целью было изучение селективности процесса окисления, т.к. у целевого эпоксида возможны два стереоизомера (23) и (24) (рисунки 3 и 4). Соотношение изомеров определяли по спектрам ЯМР ^1H реакционной смеси.

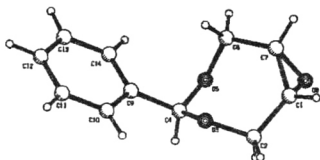


Рисунок 3. Структура соединения (23) по данным PCA.

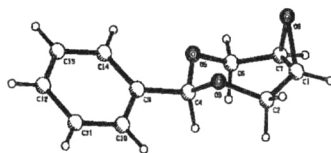


Рисунок 4. Структура соединения (24) по данным PCA.

При окислении ацеталей (22) надкислотой, образуется смесь эпоксидов (23) и (24) в соотношении 1:1 с выходом 97%. Использование в качестве окислителя оксона приводит к смеси эпоксидов в соотношении 1:2 в пользу *эндо*-изомера (24). Изомерные эпоксиды (23) и (24) разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Раскрытием изомерных эпоксидов (23) и (24) тиофенолом в присутствии поташа при нагревании без растворителя были получены стереоизомерные спирты (25) и (29) (схема 9). Реакции происходили аналогично раскрытию соединений спиранового ряда и являлись сильно экзотермичными. Вывод о сохранении у полученных соединений структуры 1,3-диоксепанового ряда и об *транс*-расположении гидроксильной и тиофенильной групп был сделан на основании спектральных данных и по аналогии с реакциями тиолиза кеталей (3) и (4). Путем ацилирования гидроксильной группы и окисления сульфидной функции были получены производные соединений (25) и (29) (схема 9).

2.2 Получение (2-фенил-5-(фенилтио)-1,3-диоксан-4-ил) метанола и его модификация

Изомеризация смеси спиртов (25) и (29) в кипящем хлороформе в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к 1,3-диоксану (33) (схема 10). Далее соединение (33) было подвергнуто ацилированию и окислению (схема 10). Его структура была доказана методом PCA производного (35) (рисунок 5).

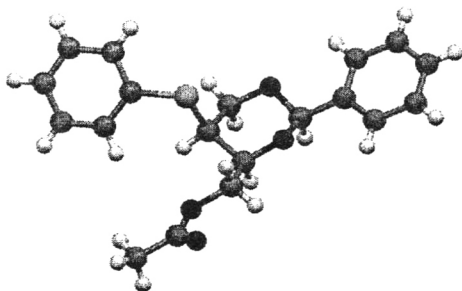
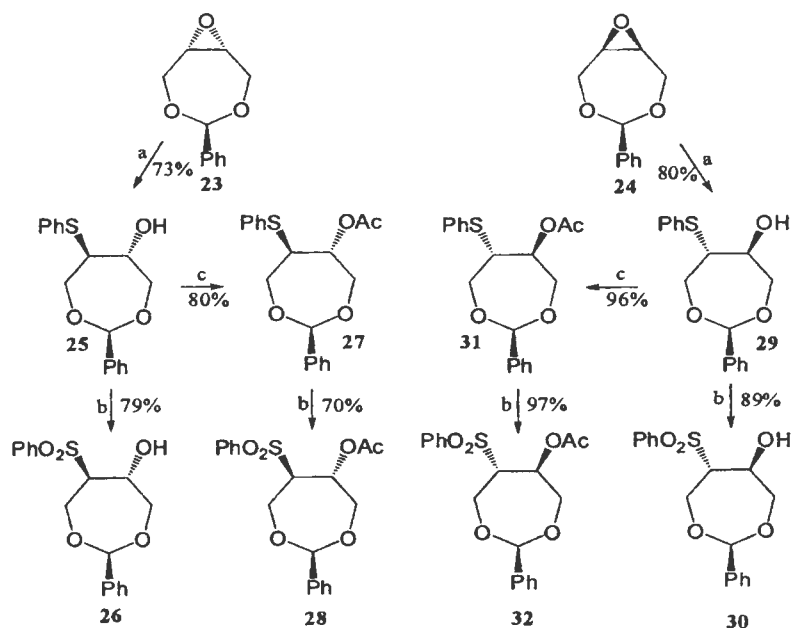
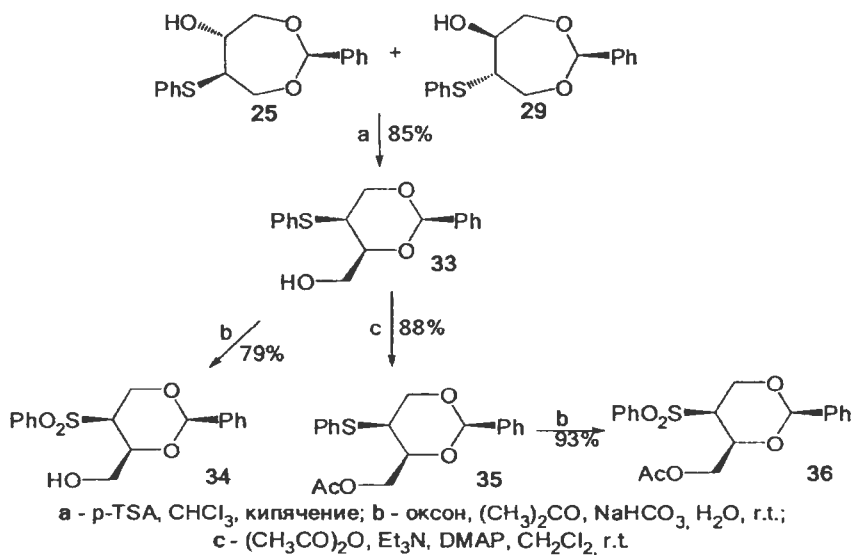


Рисунок 5. Структура соединения (35) по данным PCA



a - PhSH, K_2CO_3 , $t^\circ\text{C}$; b - оксон, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, NaHCO_3 , H_2O , r.t.;
 c - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , r.t.

Схема 9



a - p-TSA, CHCl_3 , кипячение; b - оксон, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, NaHCO_3 , H_2O , r.t.;
 c - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , r.t.

Схема 10

Таким образом, получена серия изомерных циклических ацеталей 1,3-диоксепанового и 1,3-диоксанового рядов с целью проведения сравнительного анализа их биологической активности.

3. Тиолиз 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана

3.1 Взаимодействие 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана с тиофенолом

На следующем этапе исследования в качестве объекта тиолиза был выбран оксиран (37), у которого отсутствуют заместители при ацетальном атоме углерода. Раскрытие данного эпоксида тиофенолом приводит к β -гидроксисульфиду (38) с выходом 93%.

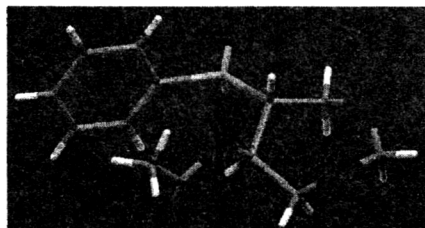
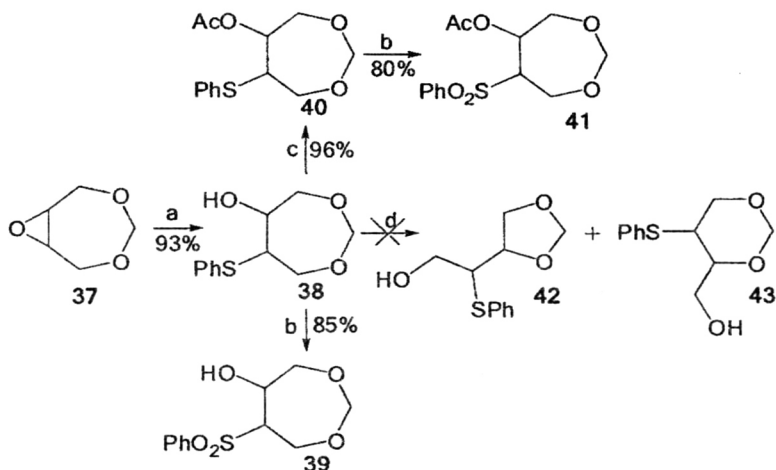


Рисунок 6. Структура соединения (41) по данным PCA

Структура соединения (38) доказана методом PCA его производного – ацетоксисульфона (41) (рисунок 6). Стоит отметить, что данная реакция проходила более экзотермично, чем в случае предыдущих эпоксидов. Температура реакционной смеси в момент ее вскипания достигала 240 °С. Производные (39) – (41) получены аналогично описанным ранее соответствующим спирановым соединениям (схема 11).



a - PhSH, K₂CO₃, t°C; b - оксон, (CH₃)₂CO, NaHCO₃, H₂O;
c - (CH₃CO)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂;
d - p-TSA, C₆H₅CH₃, кипячение, 10 ч

Схема 11

3.2 Получение (5-(фенилтио)-1,3-диоксан-4-ил)метанола

На следующем этапе исследования нами была предпринята попытка получить диоксолан (42) и диоксан (43) путем изомеризации диоксепана (38) в кислой среде в кипящем хлороформе, которая к успеху не привела. Замена хлороформа на более

высококипящий толуол также не дала результата. По-видимому, это связано с низкой стабильностью первичного карбкатиона, который должен образовываться в случае реализации изомеризационных процессов.

С целью получения соединений (42) и (43) была проведена реакция конденсации 3-(фенилтио)бутан-1,2,4-триола (44) с параформом. Соединение (44) было получено тиолизом эпоксида (46) тиофенолом в горячей воде в присутствии DABCO (схема 12).

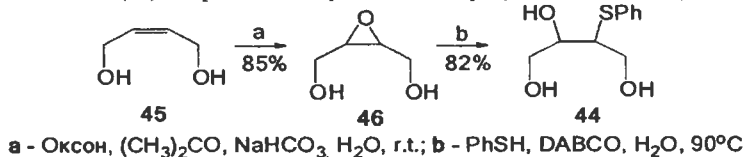


Схема 12

Реакция конденсации, проведенная в кипящем бензоле и в хлористом метиле, приводит к неразделимой смеси соединений (38), (42) и (43), а также продуктов их взаимодействия с избытком параформа. Доминирующим соединением в обоих случаях является спирт (37), что делает этот способ непригодным для получения изомеров (42) и (43). Следует отметить, что данная реакция конденсации является кинетически контролируемой и соотношение изомеров зависит только от скорости циклизации параформа с триолом. Из литературы известно, что аналогичная реакция конденсации бутан-1,2,4-триола с параформом приводила к смеси только пяти- и шестичленных циклов. Замещение атома водорода в исходном триоле тиофенильной группой кардинально изменяет соотношение получаемых изомеров. Соединение (43) было получено серией реакций, приведенных на схеме 13.

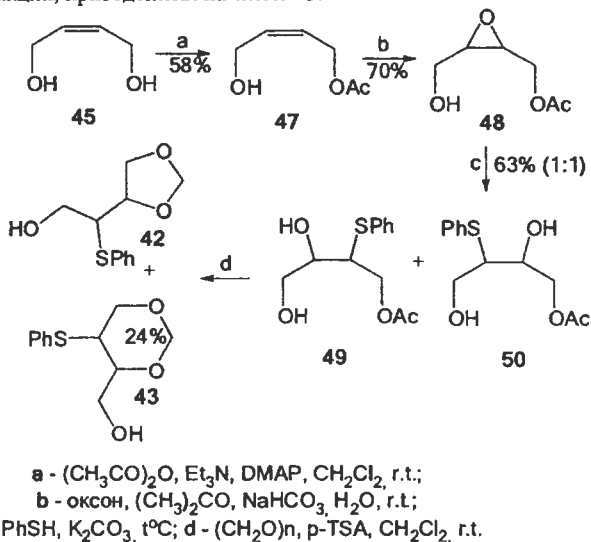


Схема 13

На первой стадии синтеза была проведена реакция ацилирования диола (45). Выход моноацетата (47) составил 58% из расчета по уксусному ангидриду, взятому в недостатке. Полученный моноацетат (47) был окислен до эпоксида (48). Тиолиз соединения (48) тиофенолом происходил с выделением большого количества теплоты со вскипанием

реакционной массы. Столь жесткими условиями можно объяснить отсутствие селективности реакции. Разделение изомеров (49) и (50) хроматографически не представлялось возможным ввиду близкого значения их R_f .

Смесь полученных моноацетатов подвергли реакции конденсации с параформом. Малое содержание диоксепана (38) в реакционной смеси, по-видимому, связано с большей скоростью реакции циклизации в сравнении с реакцией гидролиза сложноэфирной группы.

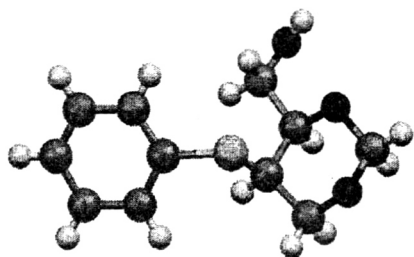
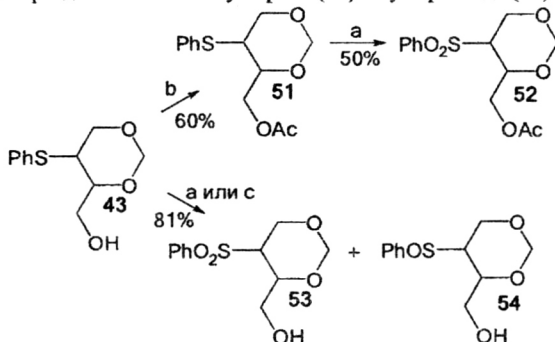


Рисунок 7. Структура соединения (43) по данным РСА

конденсации этих ацеталей с избытком параформа.

Шестиленный циклический 1,3-диоксан (43) был подвергнут реакциям окисления и ацилирования как показано на схеме 14. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений (51) и (52) полностью соответствуют предложенным структурам. Окисление сульфида (43) приводит к неразделимой смеси сульфона (53) и сульфоксида (54).



a - оксон, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, NaHCO_3 , H_2O , r.t.; b - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , r.t.; c - *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , r.t.

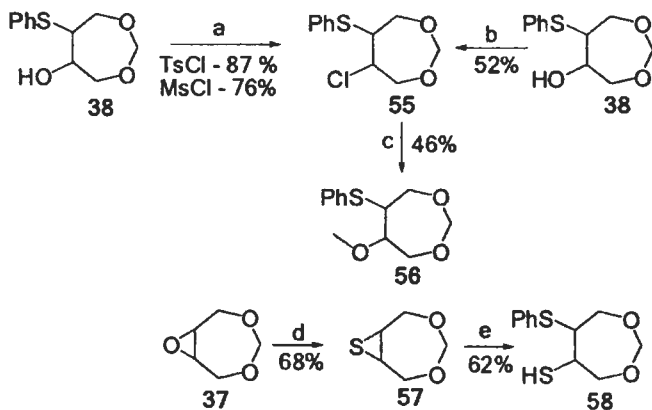
Схема 14

3.3 Модификация 6-(фенилтио)-1,3-диоксепан-5-ола и его разделение на энантимеры

Как будет показано далее, соединение (38) проявило наилучшую биологическую активность, в связи с чем нами был проведен ряд синтезов с целью его дальнейшей модификации и получения новых функциональных производных этого ряда (схема 15), а также получения данного вещества в энантимерно чистом виде (схема 16).

Реакция спирта (38) с хлорангидридами *n*-толуолсульфокислоты и метилсульфокислоты в пиридине при комнатной температуре приводила к образованию хлорпроизводного (55) с выходами соответственно 87% и 76%. Структура соединения (55) доказана с использованием одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и встречным синтезом с хлористым тионилом (схема 15). Метилловый эфир (56) соединения (38) был получен путем кипячения хлорида (55) в метаноле в присутствии избытка гидроксида натрия (схема 15). Синтез меркаптана (58) осуществлялся в присутствии поташа без растворителя путем раскрытия эписульфиды (57) тиофенолом. Следует отметить, что тиолиз данного эписульфиды, в отличие от эпоксида (37), проходил при более высокой температуре, что связано с меньшей напряженностью тиранового цикла.

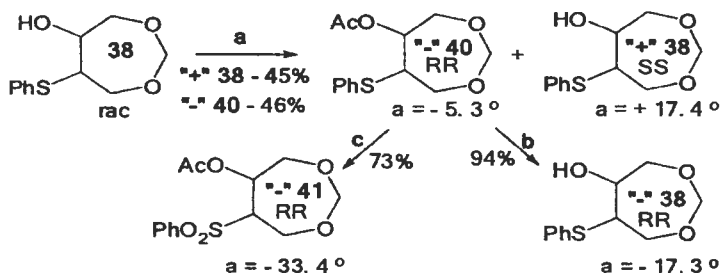
На следующем этапе работы нами было предпринято разделение рацемического гидроксисульфиды (38) на энантиомеры, основанное на разности в скоростях реакций их ацилирования в условиях ферментативного катализа. В результате двухстадийного синтеза удалось получить оптически активные образцы спирта (38), углы вращения которых противоположны по знаку, но практически одинаковы по модулю и составляют +17.4° и -17.3° (схема 16).



a - TsCl или MsCl, C₅H₅N, r.t.; b - SOCl₂, CH₃Cl, r.t.; c - CH₃OH, NaOH, кипячение;
d - (NH₂)₂CS, H₂O, H₂SO₄, K₂CO₃, r.t.;
e - PhSH, K₂CO₃, t°C; f - C₆H₅CH₃, K₂CO₃, Nu.

Схема 15

Данный факт говорит о высокой энантиомерной чистоте полученных соединений. Для определения абсолютной конфигурации энантиомеров получен левовращающий ацетоксисульфид (41), кристаллы которого были изучены методом PCA. Конфигурация хиральных атомов углерода в соединении (41) (следовательно и в ацетате (40), и в левовращающем образце спирта (38)) RR. В правовращающем образце спирта (38) – SS.



a - липаза PS, винилацетат, ТГФ, 35°C, 6 дней;

b - K_2CO_3 , MeOH, r.t.;

c - оксон, ацетон, $NaHCO_3$, H_2O , r.t.

Схема 16

Для определения энантиомерного избытка полученных спиртов был использован метод ЯМР 1H в присутствии шифт-реагента - трис[3-(гептафторпропилгидроксиметил)-(+)-камфората] европия (III). На рисунке 8

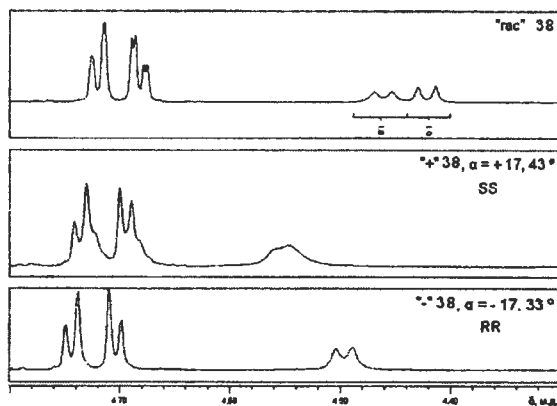


Рисунок 8. Фрагменты спектров ЯМР 1H рацемического спирта (38) и его энантиомеров в присутствии шифт-реагента

представлены фрагменты протонных спектров исследуемых образцов в области резонирования атомов водорода при ацетальном атоме углерода.

Как видно из рисунка, в случае оптически активных спиртов сигналы второго энантиомера отсутствуют. Этот факт позволяет сделать вывод о том, что энантиомерный избыток в обоих случаях близок к 100%.

4. Оценка устойчивости полученных циклических ацеталей квантово-химическим методом теории функционала плотности

Наряду с экспериментальным изучением структуры продуктов тиолиза оксирановых соединений нами были рассчитаны структуры различных циклических ацеталей квантово-химическим методом теории функционала плотности B3LYP/6-31G(d,p). Целью расчетов была оценка относительной термодинамической стабильности циклических ацеталей разного типа (диоксепанов, диоксанов, диоксоланов).

Наиболее детально была изучена структура дизамещенных диоксепанов, которые образуются как первичные продукты тиолиза, устойчивые в отсутствие кислых катализаторов. Наиболее устойчивыми конформерами, особенно в кеталах, оказались те, в которых *SPh*-заместитель занимает псевдоэкваториальное положение, а сам

семичленный цикл имеет твист-форму. Наибольший интерес представляло объяснение причин разного поведения полученных 1,3-диоксепанов при проведении реакции их изомеризации. При обсуждении результатов эксперимента отмечалось, что замещенные при ацетальном атоме углерода продукты реакции тиолиза образуют в этих условиях диоксоланы (пятичленные гетероциклы) и диоксаны (шестичленные гетероциклы), тогда как в случае формалей образования циклических изомеров не наблюдается. Приводившаяся ранее наиболее вероятная схема возникновения диоксоланов и диоксанов (схема 6), позволяла связать образование последних с кинетическими факторами контроля реакции. А именно, необходимым промежуточным продуктом (интермедиатом) при изомеризации диоксепанов в диоксоланы и диоксаны в кислой среде является карбкатион, который устойчив в случае ацеталей, являясь вторичным или третичным, и неустойчив в случае формалей, являясь первичным.

Расчеты структур пяти- и шестичленных гетероциклов подтвердили правильность такого предположения. Для формалей диоксоланы и диоксаны лишь немного проигрывают в устойчивости диоксепанам, что должно было бы привести к обнаружению их в качестве минорных компонент при термодинамическом контроле продуктов реакции. Так, разница в относительных значениях свободных энергий циклов разного размера ($\Delta\Delta G_{298}$, ккал/моль: 0.00 – диоксепан, 0.12 – диоксолан, 0.69 – диоксан, для самых устойчивых конформеров в каждом случае) позволяет оценить ожидаемое «термодинамическое» соотношение продуктов в газовой фазе как равное примерно 50 : 40 : 10 (строго – 56:38:6). Конечно, учет возможного участия в равновесии других конформеров каждого из циклических изомеров, а также сольватационных эффектов (как и расчеты в другом базисе) могут несколько изменить это соотношение, но в любом случае используемый для характеристики реакционных смесей метод ЯМР смог бы обнаружить «многокомпонентность» продукта реакции, чего не наблюдалось в эксперименте.

В случае симметрично замещенных при ацетальном атоме углерода 1,3-диоксепанов (5) и (15) ситуация другая. Из нескольких конформеров наиболее стабильными, как и следовало ожидать, оказались твист-формы с псевдоэкваториальным расположением обеих групп ($-SPH$ и $-OH$). Изомерные им диоксолановые и диоксановые структуры также могут существовать в виде смеси нескольких конформеров, причем расчеты подтвердили большую термодинамическую устойчивость тиозамещенных диоксоланов в сравнении с изомерными диоксанами. Для тиозамещенного спирокетала (5) соотношение 5- и 6-членных циклических изомеров, судя по соотношению свободных энергий наиболее устойчивых конформеров в газовой фазе ($\Delta\Delta G_{298} = 0.69$ ккал/моль в пользу диоксолана), составляет примерно 90 : 10, а в случае диметильного кетала (15) изомерный диоксан в газовой фазе вовсе должен отсутствовать (аналогичное значение $\Delta\Delta G_{298} = 3.09$ ккал/моль в пользу диоксолана).

Несколько отдельно стоят данные для несимметрично замещенных у ацетального атома углерода ($R_1=H$, $R_2=Ph$) соединений. Согласно расчетам, исходные оксираны (24) и (25) должны представлять собой в газовой фазе равновесную смесь твист- и кресловидных форм; при этом две твист-формы отличаются друг от друга на 0.19 ккал/моль, а из двух кресловидных стереоизомеров более устойчива C_{endo} -структура (она проигрывает самой устойчивой твист-форме 1.05 ккал/моль, тогда как C_{exo} 1.59 ккал/моль). В экспериментальных условиях удалось индивидуализировать две структуры – твист-(24) и C_{endo} (25), каждая из которых, как уже было описано выше, была охарактеризована данными рентгеноструктурного анализа.

Расчеты разных циклических структур в их наиболее устойчивых конформациях из тех, которые удалось локализовать как точки минимума, свидетельствуют о том, что в

данном случае из всех изомерных монофенил-замещенных соединений самой устойчивой является диоксановая структура, тогда как диоксепановая структура проигрывает ей в устойчивости 0.79 ккал/моль, а диоксолановая 1.02 ккал/моль. Это согласуется с экспериментальными данными – диоксепановая структура изомеризуется в диоксановую.

5. Исследование биологической активности некоторых полученных ацеталей

На первом этапе исследования вещества (5), (10), (12), (14) и (38) были исследованы на фунгицидную активность против гриба *Aspergillus fumigatus* в концентрации 5 мг/мл. Наиболее активными проявили себя соединения (12) и (38). Этот положительный результат послужил основанием для исследования минимальной ингибирующей концентрации более широкого ряда соединений с использованием уже трех тест-систем. Так, в работе были использованы *Candida albicans* (клинический штамм, выделенный от больного с висцеральным кандидозом), *Aspergillus fumigatus* и *Epidermophyton floccosum* (музейные штаммы). Оценка активности определялась по схеме, предложенной Г.Н.Першиным, где обильный рост обозначается (+++); глубинный или поверхностный рост штаммов менее обилён, осадок или культура меньше чем в контроле - (++) ; рост слабый менее 50-30% - (+); более 70 % задержки - (+/-), отсутствие роста культуры по сравнению с контролем - (-). В качестве контроля использовались образцы без добавления исследуемых веществ.

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) некоторых полученных соединений по отношению к микроскопическим грибам

Вещество	Тест-культура	Концентрация (мг/мл)	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>
5		5	++	н.д.	н.д.
10		5	++	н.д.	н.д.
12		5	+	н.д.	н.д.
14		5	++	н.д.	н.д.
25		40	+/-	+/-	+/-
29		20	-	+/-	-
33		80	+	+	+/-
38		1	-	-	-
39		10	-	+/-	-
40		20	-	-	-
41		40	+/-	+/-	+/-
43		80	-	-	-
44		80	+	+	+
55		40	-	-	-
56		10	+/-	-	-
58		80	-	-	-

н.д. – нет данных

В первую очередь представляло интерес определить влияние заместителя при ацетальном атоме углерода на антимикотические свойства полученных 1,3-диоксепанов.

Как видно из таблицы 1, отсутствие данного заместителя в формале (38) приводит к явному увеличению его активности по сравнению с замещенными аналогами. При этом разница в объеме алифатического заместителя молекул (5) и (14), а следовательно и в липофильности этих соединений, в условиях эксперимента на проявление антимикотических свойств не повлияла. Интерес представляет сравнение активности стереоизомеров (25) и (29). Их влияние на рост культур грибов отличается. *Z*-Изомер (29) полностью подавляет рост исследуемых аскомицетов в концентрации 20 мг/мл, тогда как *E*-изомер (25) только в концентрации свыше 40 мг/мл. Таким образом, антимикотическая активность изменяется в ряду 1,3-диоксепанов с различными заместителями при ацетальном атоме углерода следующим образом: (25) < (5), (14) < (29) < (38).

Далее был проведен анализ зависимости свойств полученных циклических ацеталей от размера их цикла. Оказалось, что при переходе от семичленных циклов к шестичленным, активность значительно уменьшается. Например, 1,3-диоксан (33) значительно менее активен, чем изомерные соединения (25) и (29). Еще более заметные различия в биологических свойствах наблюдаются у изомеров (38) и (43), где семичленный формаль намного более активен, чем шестичленный. В случае кеталей (5) и (10) сокращение цикла от семичленного к пятичленному приводит к некоторому повышению фунгицидных свойств на второй день эксперимента, которые, однако, к шестому дню вновь выравниваются. Таким образом, антимикотическая активность возрастает в ряду изомеров следующим образом: диоксаны < диоксепаны ≤ диоксоланы.

Окисление сульфидной и ацилирование гидроксильной групп гидроксисульфида (38) приводит к снижению его активности. Также скринингу подвергся триол (44) – продукт гидролиза описанных выше гидроксисульфидов. В диапазоне концентраций от 1 до 80 мг/мл данный трехатомный спирт высокой активности не показал.

Как видно из таблицы 1, замена гидроксильной группы в соединении (39) на тиольную (соединение (58)) приводит к значительному снижению его антимикотической активности. Та же тенденция, но в менее выраженной форме, характерна и для соединения (55), содержащего атом хлора. Полное подавление роста грибов в случае данного хлорида происходит при концентрации 40 мг/мл, что, как минимум, в сорок раз отличается в худшую сторону от такового значения для спирта (38). При замене гидроксильной функции на метокси-группу (соединение (56)) фунгицидное действие вещества также снижается.

Следующим этапом в изучении биоактивности полученных соединений было определение МИК для формала (38) по отношению к патогенным клиническим штаммам некоторых бактерий (таблица 2). Выбор данного соединения обусловлен его наилучшими антимикотическими свойствами в ряду полученных веществ. Как видно из таблицы 2, соединение (38) подавляет рост бактерий уже в концентрации 1,5 мг/мл. Некоторая специфичность наблюдается для бактерий вида *Staphylococcus epidermidis*, для которых минимальная ингибирующая концентрация составляет около 0,75 мг/мл.

Таким образом, можно сделать вывод, что полученные соединения представляют интерес в плане антимикотической и антибактериальной активности. В ходе дальнейших работ по данной тематике планируется подвергнуть биологическим испытаниям энантимерно чистые образцы наиболее активного соединения - β-гидроксисульфида (38).

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) соединения (38) по отношению к некоторым бактериям

Виды бактерий	МИК (мг/мл)
	38
<i>Escherichia coli</i>	≥1
<i>Klebsiella sp.</i>	≥1,5
<i>Proteus sp.</i>	≥1
<i>Bacillus sp.</i>	≥1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≥0,75

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан синтетический подход к изомерным гидроксисульфидам на основе 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов. Установлено, что в зависимости от условий реакций можно получать либо исключительно гидроксисульфиды диоксепанового ряда (основные условия), либо продукты изомеризованной структуры с преобладанием термодинамически наиболее выгодного изомера.
2. Разработан метод разделения 6-(фенилтио)-1,3-диоксепан-5-ола на энантиомеры с использованием ферментативного ацилирования.
3. Показано, что в случае дизамещенных циклических ацеталей исходный диоксепан при комнатной температуре претерпевает практически полную изомеризацию в соответствующий термодинамически выгодный диоксолан (соотношение диоксолан:диоксепан 9:1), тогда как в случае монозамещенных аналогов 85% реакционной смеси составляет термодинамически выгодный 1,3-диоксан. Формаль изомеризации не подвергается, что связано с нестабильностью интермедиата реакции изомеризации – первичного карбкатиона. Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами квантово-химических расчетов.
4. Впервые проведено исследование антимикотических и антибактериальных свойств серии изомерных циклических ацеталей. Установлено, что решающую роль в плане антимикотической активности играет размер ацетального цикла, а именно, наиболее активными являются семи- и пятичленные циклы, тогда как активность шестичленных соединений значительно ниже. Наилучшим противогрибковым эффектом из всех изученных соединений обладает 6-(фенилтио)-1,3-диоксепан-5-ол, при этом показано, что наличие заместителей при ацетальном атоме углерода, а также окисление сульфидной серы до сульфонной и ацилирование гидроксильной группы приводит к значительному снижению активности.

Публикации в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Павельев Р.С. Синтез изомерных гидроксисульфидов (сульфонов) на основе 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] / Р.С. Павельев, Е.Н. Климовицкий, Л.Е. Никитина // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 775-781.

Материалы конференций:

1. Павельев Р.С. Прогнозирование биологической активности тиопроизводных бициклических монотерпенов с помощью компьютерного моделирования /

- 10-
- Павельев Р.С. // Тезисы докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Россия, Казань. – 2008 г. – С. 217.
2. Павельев Р.С. Синтез изомерных продуктов раскрытия 3,5,8-триоксацикло[5.1.0]октан-4-спироциклогексана тиофенолом и прогнозирование их биологической активности / Павельев Р.С., Скрябина В.В. // Тезисы докладов II Региональной научно-практической конференции «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений». – Россия, Казань. – 2009 г. – С. 94-95.
3. Павельев Р.С. Реакции раскрытия эпоксидного цикла 4,4-дизамещенных 3,5,8-триоксацикло[5.1.0]октанов тиофенолом и прогнозирование биологической активности полученных соединений / Павельев Р.С., Вафина Р.М. // Тезисы докладов XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине». – Россия, Казань. – 2009 г. – С. 180-181.
4. Павельев Р.С. Тиолиз 3,5,8-триоксацикло[5.1.0]октанов тиофенолом и исследование полученных соединений на антимикотическую активность / Павельев Р.С., Вафина Р.М., Гневашев С.Г., Никитина Л.Е., Климовицкий Е.Н. // Тезисы докладов IX Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». – Россия, Казань. – 2009 г. – С. 66.
5. Павельев Р.С. Синтез и антимикотическая активность β-гидроксисульфидов на основе 3,5,8-триоксацикло[5.1.0]октанов / Павельев Р.С., Скрябина В.В., Никитина Л.Е., Климовицкий Е.Н. // Тезисы докладов VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина». – Россия, Уфа. – 2010 г. – С. 67.
6. Pavel'ev R.S. Synthesis of β-hydroxysulfides (sulfones) based on 3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octanes / Pavel'ev R.S., Gnevashev S.G., Klimovitskii E.N., Nikitina L.E. // Abs. 24-th International symposium on the organic chemistry of sulfur. – Italy, Florence. – 2010. – P. 150.
7. Павельев Р.С. Синтез и антимикотическая активность гидроксисульфидов на основе 3,5,8-триоксацикло[5.1.0]октанов / Павельев Р.С., Никитин В.В., Гневашев С.Г., Никитина Л.Е., Климовицкий Е.Н. // Тезисы докладов Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». – Россия, Казань. – 2010 г. – С. 112.

Соискатель

 Павельев Р.С.

Отпечатано в полном соответствии с представленным оригинал-макетом

Подписано в печать 19.03.2011.
Форм. 60 × 84 1/16. Гарнитура «Таймс». Печать ризографическая.
Печ. л. 1,25. Тираж 120. Заказ 25/3.

Лаборатория оперативной полиграфии Издательства КФУ
420045, Казань, Кр. Позиция, 2а
Тел. 233-72-12